
LEK. SIROV.	God. XXXI	Broj 31	Str. 17 – 31	Beograd 2011.
LEK. SIROV.	Vol. XXXI	No. 31	PP. 17 – 31	Belgrade 2011.

Pregledni rad – Rewiev paper

UDC: 615.322.07:582

BILJNI LEKOVİ - ZAHTEVI ZA KONTROLU KVALITETA I DOBRA PROIZVOĐAČKA PRAKSA

Milica Mihailović

Institut za proučavanje lekovitog bilja „Dr Josif Pančić“, Tadeuša Koščuška1, 11000
Beograd, Srbija

IZVOD

Narodno lečenje biljem može biti raznovrsno i značajno, naročito u slabo razvijenim zemljama gde je tradicionalna ili narodna medicina sastavni deo zvaničnog sistema zdravstvene zaštite, dok je u razvijenim zemljama Evrope i sveta razvijen koncept racionalne fitoterapije. Iako se biljni lekovi koriste vekovima unazad, standardi i zahtevi za kontrolu istih iz godine u godinu su sve strožiji i veći. Važno je razumeti problematiku kontrole i proizvodnje ove vrste lekova, počev od specifičnosti polaznih sirovina do završnog proizvoda. U ovom radu dati su propisi uvedeni u kontrolu i proizvodnju biljnih lekova, u cilju njihovog unapređenja i razvoja. Važno je naglasiti da isti pristup proizvodnji i kontroli kvaliteta treba primeniti na biljne lekove kao i na tradicionalne biljne lekove. Cilj rada je i da se naglasi značaj biljnih lekova u svetu i kod nas s obzirom da oni i dalje predstavljaju neiscrpan izvor za nova naučna saznanja. Njihov značaj za farmakološka istraživanja i razvoj leka nije samo zbog aktivnih biljnih sastojaka koji se kao takvi koriste u terapijske svrhe, već i što oni predstavljaju polazni materijal za sintezu lekova ili kao modeli za dobijanje novih, farmakološki aktivnih supstanci.

Ključne reči: biljni lekovi, tradicionalni biljni lekovi, zahtevi za kontrolu biljnih lekova, proizvodnja biljnih lekova.

UVOD

Fitoterapija je terapijski koncept lečenja zasnovan na primeni biljnih droga i lekova pripremljenih od lekovitih biljaka u svrhu lečenja i prevencije nastanka oboljenja. Primena bilja u lečenju različitih bolesti postoji mnogo vekova unazad. Zbog toga se fitoterapija, uglavnom, dovodi u vezu samo sa narodnom medicinom. Iako narodno lečenje biljem može biti raznovrsno i značajno, naročito u slabo razvijenim zemljama, u razvijenim zemljama Evrope i sveta razvijen je koncept *racionalne fitoterapije*. Ovaj koncept je povezan sa primenom biljnih lekova koji treba da ispunjavaju sledeće uslove:

- da sadrže standardizovane ekstrakte;
- da pokazuju dozno zavisnu efikasnost;
- da je hemijska priroda aktivnih sastojaka poznata;
- da su definisanog i standardnog farmaceutskog kvaliteta;

Biljni lekovi moraju biti registrovani na osnovu potvrđenog kvaliteta, neškodljivosti i efikasnosti (efikasnost može biti dokumentovana na osnovu pojedinih literaturnih podataka ili na osnovu potvrđene efikasnosti samog preparata).

Potrebno je, dakle, proizvesti, staviti u promet, pravilno preporučiti pacijentu i primeniti efikasne, sigurne i bezbedne biljne lekove.

Cilj ovog rada je da prikaže regulatorne propise i smernice uvedene u kontrolu i proizvodnju biljnih lekova, u cilju njihovog unapređenja i razvoja

Pregled regulatornih dokumenata

Postroženi zahtevi za kvalitet biljnih lekova doveli su do pojave čitavog niza regulatornih dokumenata koji daju osnovna uputstva/smernice koje se odnose na proizvodnju, kvalitet, kontrolu kvaliteta, dozvolu za stavljanje u promet biljnih lekova.

Zakonska regulativa koja reguliše problematiku biljnih lekova može se predstaviti na nekoliko nivoa:

- dokumenta SZO – globalni nivo

(WHO guidelines on good manufacturing practices (DPP) for herbal medicines, 2007; WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants, 2003)

- dokumenta EMEA – evropski nivo

(Note for guidance on quality of herbal medicinal products, 2006; Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin, 2006; Guideline on specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, 2006;)

- nacionalni nivo

(Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, Sl. Gl. 30/2010; Pravilnik o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda, Sl. Gl. 45/2010; Smernice Dobre proizvođačke prakse, odnosno aneks 7- Proizvodnja biljnih lekova)

Suštinski, postoji značajna povezanost evropske i nacionalne regulative, odnosno, nacionalna regulativa je značajno uslovljena evropskim zakonima.

Biljni lek (Sl. Glasnik, 2010) je svaki lek čiji su aktivni sastojci isključivo jedna ili više supstanci biljnog porekla ili jedan ili više biljnih preparata ili jedna i više supstanci biljnog porekla u kombinaciji sa jednim ili više biljnih preparata.

Tradicionalni biljni lek je lek koji može biti zasnovan na naučnim principima i rezultat je tradicije ili drugih tradicionalnih terapijskih pristupa.

Aktivna komponenta biljnog leka/tradicionalnog biljnog leka su biljne droge i biljni preparati kao i njihova kombinacija i to je prihvaćeno u svim dokumentima i evropskim i nacionalnim.

U biljne lekove ne spadaju oni farmaceutski oblici kod kojih aktivna supstanca predstavlja jedinjenje ili mešavina čistih supstanci koje su izolovane i prečišćene iz biljne sirovine (npr. morfin, digitoksin, lanatozid C, hiosciamin, kodein, fizostigmin, atropin).

Idući u pravcu usaglašavanja naših i evropskih propisa i biljni lekovi su menjali svoj status. Do skoro je za biljne lekovite preparate važio zakon uveden još 1986 godine, po kome su svi ovi preparati registrovani kao pomoćna lekovita sredstva. Međutim, danas se oni registruju kao biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi.

U okviru dodataka ishrani (dijetetski suplementi) u novom Pravilniku o zdravstvenoj ispravnosti dijetetskih proizvoda (Sl. Glasnik RS 45/2010) definisan je pojam **biljni dijetetski suplementi**. To su suplementi koji sadrže lekovite biljke, njihove delove ili preparate i njihova količina u dnevnoj dozi proizvoda ne sme biti manja od 15 % i veća od 65 % u odnosu na poznatu terapijsku dozu te biljne sirovine ili preparata. Za procenu terapijske doze koriste se međunarodno priznate monografije i druga relevantna literatura (lista monografije Evropske Agencije za lekove, monografije Svetske zdravstvene organizacije, Evropskog naučnog udruženja za fitoterapiju, nemačke Komisije E i dr.).

Proizvodnja, kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih droga

Stalan kvalitet za proizvodnju biljnih lekova, tradicionalnih biljnih lekova i biljnih dijetetskih suplemenata može se obezbediti samo ako je polazni materijal (sirovina) i kvalitet polaznog materijala definisan na tačan i detaljan način. Kasnije, standardni postupci prerade (proces, oprema, prostor...) obezbeđuju uniformnost

kvaliteta finalnog proizvoda, u ovom slučaju biljnih droga. Definirani kvalitet biljne sirovine i kasnije biljne droge, omogućuje kontrolu kvaliteta.

S obzirom na veliki značaj uslova gajenja i/ili sakupljanja biljnog materijala na kvalitet biljnih preparata i biljnih lekova, EMEA je objavila odgovarajuće smernice koje se odnose na Dobru agronomsku praksu i praksu pri sakupljanju polaznog materijala biljnog porekla. (EMEA, 2006.) Ove smernice obuhvataju zahteve za osoblje, opremu i prostor, dokumentaciju, gajenje i zaštitu bilja, pakovanje, skladištenje i distribuciju.

Kako bi se obezbedio odgovarajući kvalitet lekovitog bilja/biljne droge potrebno je da se plantažna proizvodnja lekovitog bilja odvija po principima *Dobre prakse proizvodnje i sakupljanja biljnog lekovitog materijala* (GACP). Dalja prerada biljnog materijala, primarna prerada, mora se odvijati na najoptimalniji način, korišćenjem standardizovane opreme i postupaka kao preduslov za dobijanje biljne sirovine standardnog kvaliteta koja zadovoljava zahteve DPPa i DLPa.

Ove *dobre prakse* nisu prevedene i nemaju sebi odgovarajuća nacionalna dokumenta. Samo se određeni segmenti pominju u aneksu 7, Dobre proizvođačke prakse (Sl. Gl. br 28/2008).

Biljke sadrže nekoliko stotina sastojaka od kojih su neki prisutni u veoma niskim koncentracijama. Uprkos raspoloživim, savremenim hemijsko-analitičkim metodama izuzetno je komplikovano izolovati i okarakterisati sve sekundarne metabolite prisutne u biljnom ekstraktu.

Standardizacija je proces u kome se obezbeđuje ujednačenost sadržaja lekovitih aktivnih sastojaka u jedinici mere lekovitog preparata.

Standardizovan ekstrakt podrazumeva da 1g ili 1ml preparata sadrži tačno određenu/deklarisanu količinu lekovite supstance. Preparati se obično standardizuju na sadržaj jedne ili više aktivnih supstanci.

Kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih droga

Po opštem propisu (EMEA, 2006), kod biljnih droga mora da se ispituje, ukoliko nije drugačije propisano, mikrobiološki kvalitet, prisustvo rezidua pesticida, toksičnih metala, kontaminanata i falsifikata.

Specifikacija za svaku biljnu drogu mora biti dostavljena od strane proizvođača službi kontrole. Ukoliko monografija za neku biljnu drogu nije propisana farmakopejom treba je sačiniti po istoj metodologiji, kao što je to slučaj sa drugim srodnim monografijama u Evropskoj Farmakopeji. Specifikacija treba da bude utvrđena na bazi nedavnih naučnih podataka.

U slučaju biljnih droga gde su poznate supstance odgovorne za terapijsko dejstvo, potrebno je izvršiti ispitivanje sadržaja tih supstanci. U okviru specifikacije, sadržaj treba da se izrazi kao opseg prihvatljivih vrednosti, da bi se osigurala reproducibilnost kvaliteta biljnog leka.

U slučaju biljnih droga gde nisu poznate supstance odgovorne za terapijsku aktivnost, neophodne su analize odgovarajućih marker supstanci¹, pri čemu izbor markera mora biti adekvatan i opravdan. Veoma je važno pravilno izabrati marker jedinjenje (npr. da je stabilan).

Analiitička procedura koja nije navedena u Farmakopeji mora biti validirana u skladu sa ICH vodičem „Validation of analytical procedures: methodology“ (CPMP/ICH/281/95) ili sa odgovarajućim VICH vodičem (CVMP/VICH/591/98), ukoliko nije drugačije opravdano.

Referentni uzorci biljnih droga moraju biti dostupni za upotrebu u poredbenim testovima, npr. kod makroskopskih i mikroskopskih ispitivanja, hromatografije itd.

U ispitivanjima potrebnim za identifikaciju i proveru ispravnosti droga i biljnih preparata treba da se koriste adekvatne hromatografske metode.

Standardni kvalitet droga definisan je u farmakopejama ili nekim drugim standardima kvaliteta (ISO, JUS), a ispitivanje biljnih sirovina se obavlja na osnovu propisa koji su takođe dati u ovim stručnim aktima. U praksi se javljaju problemi zato što se koriste droge koje nisu oficinalne. Po analogiji, kod njih se prate slični parametri kao i za oficinalne droge, ali se vrednosti parametara određuju na osnovu rezultata višegodišnjeg ispitivanja ovih droga, odnosno, ti parametri mogu biti određeni dugogodišnjom proizvodnjom i predstavljaju interne standarde proizvođača. (Kovačević, 2002)

U Tabeli 1., date su biljne droge oficinalne po Ph. Jug. V.

Monografije Evropske Farmakopeje obuhvataju sledeća poglavlja: *definicija* (sadrži botaničke podatke o izvoru materijala i delu biljke koji se koristi); *karakteristike* (organoleptičke karakteristike); *identifikacija* (testovi identifikacije); *ispitivanja*; *veličina čestica*; *sadržaj vlage*; *prisustvo teških metala i drugih neorganskih nečistoća*; *prisustvo ostataka pesticida i fumiganata*; *mikrobiološka ispravnost*; *prisustvo mikotoksina*; *kontrola specifičnog kvaliteta droga* (najčešće se zasniva na analizi prisustva sastojaka odgovornih za delovanje droge).

¹Markeri (EMA, 2001.) su hemijski definisani sastojci ili grupe jedinjenja biljnih droga, biljnog preparata ili biljnog leka koji su od interesa za kontrolu kvaliteta, nezavisno od toga da li imaju terapijsku aktivnost. Markeri mogu biti

- a.) „aktivni“ – ako imaju terapijsko dejstvo
- b.) „analitički“ – komponente koje služe isključivo u analitičke svrhe.

Tabela 1. Pregled biljnih droga oficinalnih po Ph. Yug. V. (2000)

1. <i>Aloe barbandensis</i>	25. <i>Lini semen</i>
2. <i>Aloe capensis</i>	26. <i>Matricariae flos</i>
3. <i>Althae radix</i>	27. <i>Maydis amyllum</i>
4. <i>Anisi fructus</i>	28. <i>Menthae piperitae folium</i>
5. <i>Anisi stellati fructus</i>	29. <i>Opium crudum</i>
6. <i>Belladonne folium</i>	30. <i>Oryzae amyllum</i>
7. <i>Belladonnae pulvis normatus</i>	31. <i>Pancreatis pulvis</i>
8. <i>Carvi fructus</i>	32. <i>Pepsini pulvis</i>
9. <i>Caryophylli flos</i>	33. <i>Polygalae radix</i>
10. <i>Chamomillae romanae flos</i>	34. <i>Psyllii semen</i>
11. <i>Cinchonae cortex</i>	35. <i>Ratanhiae radix</i>
12. <i>Cinnamomi cortex</i>	36. <i>Rhamni prushianae cortex</i>
13. <i>Digitalis purpureae folium</i>	37. <i>Rhei rhizoma</i>
14. <i>Foeniculi amari fructus</i>	38. <i>Sennae folium</i>
15. <i>Foeniculi dulcis fructus</i>	39. <i>Sennae fructus acutifoliae</i>
16. <i>Frangulae cortex</i>	40. <i>Sennae fructus angustifoliae</i>
17. <i>Gentianae radix</i>	41. <i>Stramonii folium</i>
18. <i>Glycyrrhizae radix</i>	42. <i>Stramonii pulvis normatus</i>
19. <i>Hamamelidis folium</i>	43. <i>Thymi herba</i>
20. <i>Harpagophyti radix</i>	44. <i>Tiliae flos</i>
21. <i>Hyoscyami folium</i>	45. <i>Tritici amyllum</i>
22. <i>Hyoscyami pulvis normatus</i>	46. <i>Uvae ursi folium</i>
23. <i>Ipecacuanhae pulvis normatus</i>	47. <i>Valerianae radix</i>
24. <i>Ipecacuanhae radix</i>	

Proizvodnja, kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih preparata

Pod pojmom „biljni preparat“ podrazumevaju se različiti proizvodi, počev od jednostavno proizvedenih od biljne droge, kao što su usitnjene biljne droge, do proizvoda tipa ekstrakata, tinktura, etarskih i masnih ulja i smola.

Za svaki biljni preparat mora postojati specifikacija pravljena na osnovu savremenih naučnih istraživanja i mora dati sve potrebne informacije o karakteristikama proizvoda, njegovim identifikacionim ispitivanjima kao i testovima čistoće. Zahteva se kvantitativno određivanje aktivnih principa ili marker supstanci poznatog dejstva. Sadržaj treba da se naznači u okviru prihvatljivih graničnih vrednosti, a metoda određivanja treba da bude detaljno opisana. Za standardizovan biljni preparat, sadržaj supstanci poznate terapijske aktivnosti mora biti naznačen sa najnižim mogućim stepenom odstupanja (sa gornjom i donjom granicom). Ako su preparati, koji su sačinjeni od biljnih droga poznatih aktivnih principa standardizovani, treba navesti kako je izvršena standardizacija. Ako su za

standardizaciju korišćene druge supstance onda moraju biti naznačene dozvoljene granične vrednosti njihovog sadržaja.

U slučaju ekstrakata mora da se naznači vrsta i koncentracija upotrebljenog rastvarača ili sastav smeše rastvarača, kao i fizičko stanje ekstrakta. Ako je dodata neka druga supstanca u toku proizvodnje biljnog preparata radi postizanja određenog cilja, dodata supstanca mora biti naznačena kao „druga supstanca“.

Monografije biljnih preparata u Evropskoj farmakopeji koncipirane su tako da se koriste kao osnov za kontrolu kvaliteta i obuhvataju poglavlja: *definicija* (biološki izvor i tip preparata); *karakteristike* (organoleptičke osobine); *identifikacija*; *ispitivanja* (rezidue rastvarača, sadržaj vode, neorganske nečistoće, toksični metali, mikrobiološka ispitivanja, mikotoksini, pesticidi i drugi agensi), *određivanje sadržaja aktivnih materija*.

Za vitamine i minerale, koji mogu biti dodati u biljne preparate za ljudsku upotrebu, takođe se razmatraju sledeća ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti: *testovi identifikacije, ispitivanja; nečistoće*.

Ekscipijensi, uključujući one dodate tokom proizvodnje biljnih preparata, treba da budu opisani u skladu sa „Uputstvom za smernice za ekscipijense u dosijeu za aplikaciju za tržišnu dozvolu lekovitog proizvoda“ (Eudralex 3AQ 9A). Za nove ekscipijense, primenjuju se dosijerni zahtevi za aktivnu supstancu (propisano Direktivom 2001/83/EC). (EMEA, 2006)

Proizvodnja, kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih lekova

Biljni lekovi se po svom sastavu bitno razlikuju u poređenju sa konvencionalnim lekovima. Sama proizvodnja, zahtevi za proizvodnju i tehnološki postupci su relativno slični kod biljnih i konvencionalnih lekova, ali su prisutne i određene razlike imajući u vidu razlike u sastavu i karakteristikama kako polaznih materijala tako i gotovih proizvoda.

Osnovna razlika je u polaznim materijalima sa kojima se radi. Biljne sirovine u odnosu na polazne supstance u proizvodnji konvencionalnih lekova predstavljaju glavnu specifičnost biljnih lekova. Dok su aktivni principi koji se koriste u proizvodnji konvencionalnih lekova gotovo stoprocentno čiste, hemijski definisane supstance, kod biljnih lekova su to najčešće ekstrakti koji često sadrže samo deo aktivnog principa u smeši sa odgovarajućim pomoćnim supstancama koje se koriste u standardizaciji. Standardizacija je neophodan proces pri formulaciji biljnih lekova, a ona može uticati dalje na tehnološke postupke.

Dobra proizvođačka praksa u proizvodnji biljnih lekova, DPP, se uvodi sa ciljem da se smanje rizici koji su prisutni u farmaceutskoj proizvodnji. Njenim uvođenjem, pokrivaju se faze od samog uzgajanja biljaka na polju do gotovog proizvoda u različitim farmaceutskim oblicima. Sprovodeći DPP i DLP obezbeđuje

se da se proizvodnja i kontrola proizvoda vrši prema zahtevanim standardima kvaliteta svojstvenih njihovoj upotrebi.

Zahtevi Dobre proizvođačke prakse obuhvataju sledeće (Pulok, 2002.):

- Da su svi proizvodni postupci jasno definisani, sistemski proveravani na osnovu stečenog iskustva i da obezbeđuju doslednu proizvodnju lekova zahtevanog kvaliteta, a prema specifikaciji;
- Da su kritične faze proizvodnog procesa i značajne izmene procesa validirane;
- Da su obezbeđeni svi neophodni uslovi za primenu Dobre proizvođačke prakse, uključujući:
 - Odgovarajuće kvalifikovano i obučeno osoblje;
 - Odgovarajuće objekte i prostor;
 - Odgovarajuću opremu i održavanje;
 - Ispravne polazne supstance, materijal za pakovanje i etikete;
 - Odobrene standardne operativne postupke i uputstva;
 - Adekvatan prostor za skladištenje i transport;
- Da su uputstva i standardni operativni postupci napisani jasnim i nedvosmislenim jezikom i prilagođeni postojećim uslovima;
- Da je osoblje obučeno za korektno sprovođenje operativnih postupaka;
- Da se u toku proizvodnog procesa vode zapisnici, ručno, odnosno elektronski, a kojima se potvrđuje da su sve faze, definisane procedurama i uputstvima, u potpunosti izvršene i da kvantitet i kvalitet proizvoda odgovaraju očekivanom. Svako značajno odstupanje mora biti zapisano i ispitano;
- Da je dokumentacija o proizvodnji, uključujući i distribuciju, na osnovu koje je moguća sledivost određene serije leka, vođena na odgovarajući način;
- Da je rizik od oštećenja kvaliteta lekova u toku distribucije sveden na minimum;
- Da je obezbeđen sistem za povlačenje bilo koje serije leka iz prometa;
- Da su reklamacije na kvalitet leka u prometu i uzroci nastanka nedostatka u pogledu kvaliteta ispitani, kao i da su preduzete odgovarajuće korektivne mere i mere za sprečavanje ponavljanja takvih slučajeva.

U okviru Smernica Dobre proizvođačke prakse postoji poseban aneks, aneks 7, koji se odnosi na proizvodnju biljnih lekova. U njemu je naglašeno da zbog složene strukture, promenljivosti sastava, broja, kao i malih količina određenih aktivnih sastojaka, kontrola polaznih materijala, skladištenje i prerada zauzimaju posebno značajno mesto u proizvodnji lekova biljnog porekla. (Sl. glasnik, 2008.)

DPP u proizvodnji biljnih lekova se uvodi da bi se racionalizovale rizične procedure kojima se ovi proizvodi dobijaju, od uzgajanja do proizvodnje. Cilj uvođenja DPP je:

- Da se obezbedi odgovarajuća infrastruktura koja obuhvata organizacione strukture, operativne postupke, procese i sredstva.

- Da se garantuje sistemski postupak kojim se obezbeđuje da dobijeni biljni proizvodi ispunjavaju tražene zahteve za kvalitet.
- Da se smanje i preduprede mogući rizici u proizvodnji biljnog preparata koji se ne mogu sasvim izbeći kontrolišući samo gotov proizvod.

Prema tome, DPP obezbeđuje da se postigne stalan kvalitet biljnih proizvoda.

Problemi kod uvođenja DPP-a za biljne lekove ogledaju se u sledećem (Pulok, 2002):

- Nedovoljnom znanju i neažuriranju znanja i adekvatne dokumentacije u polju biljnih lekova,
- Klimatske promene, promene u biljnom sastavu,
- Manjak raspoloživih odgovarajućih marker supstanci za različite formulacije,
- Neizvesna nabavka polaznog materijala,
- Nedostatak dostupnih podataka o biofarmaceutskim i farmakokinetičkim parametrima za različite formulacije,
- Formulacije biljnih lekova u čiji sastav ulazi više biljaka (ekstrakata) čine standardizaciju mnogo težom

Još jedan od važnih problema sa kojim se susreću proizvođači je ulaganje u DPP koje može povećati troškove proizvodnje, što dovodi do poskupljenja finalnog proizvoda. Stoga, potrebno je da relevantne nacionalne zdravstvene institucije ovo uzmu u obzir i da preduzmu mere kako bi podstakli i pomogli proizvođače pri uvođenju i sprovođenju DPPa. (SZO, 2007.)

Ovo je generalni problem, ne samo u našoj zemlji, zato je SZO i pripremila odgovarajuće smernice.

Svetska zdravstvena organizacija, SZO, objavila je 2007. godine smernice za Dobru proizvođačku praksu biljnih lekova da bi se državama članicama pružili opšti i minimalni tehnički zahtevi za obezbeđenje kvaliteta i kontrolu u proizvodnji biljnih lekova (SZO, 2007). Svaka država članica SZO treba da razvije sopstvenu, nacionalnu DPP za proizvodnju biljnih lekova.

Ove smernice se odnose isključivo na biljne lekove i ne uključuju razmatranja vezana za kombinacije biljnih lekova i životinjskih, mineralnih ili hemijskih supstanci. Ovaj dokument je značajno detaljniji od evropskih smernica u okviru DPP koji mora biti kombinovan sa drugim direktivama i smernicama kako bi bio kompletiran i obezbedio proizvodnju i stavljanje u promet sigurnih i bezbednih biljnih lekova. Dobra proizvođačka praksa za biljne lekove Svetske zdravstvene organizacije obuhvata poglavlja: obezbeđenje kvaliteta u proizvodnji biljnih lekova, održavanje zdravlja i higijena, kvalifikacija i validacija, reklamacije, opoziv proizvoda, ugovorna proizvodnja i kontrola, osoblje, obuka, prostor, skladišne zone, proizvodni prostor, oprema, sirovine, dokumentacija, dobra praksa u proizvodnji, mešanje i mešanje serija, dobra praksa u kontroli kvaliteta, ispitivanje stabilnosti, pakovni materijal i obeležavanje, interna provera.

Interna kontrola i kontrola kvaliteta su glavni parametri koje treba sprovesti u okviru DPP za biljne lekovite preparate.

Kvalitet i kontrola kvaliteta biljnih lekova

Kontrola kvaliteta predstavlja deo Dobre proizvođačke prakse koji se odnosi na uzorkovanje, specifikacije i ispitivanja, kao i na organizovanje, dokumentovanje i propisivanje postupaka koji obezbeđuju sprovođenje svih neophodnih i relevantnih metoda ispitivanja kvaliteta polaznih supstanci i gotovih lekova pre njihove upotrebe, odnosno puštanja u promet.

Kvalitet biljnog leka predstavlja skup svojstava biljnog leka koji je određen na osnovu identifikacije aktivnih supstanci, određivanja stepena čistoće, određivanje sadržaja aktivnih supstanci, kao i drugih hemijskih, fizičkih ili bioloških svojstava, ali i na osnovu primenjenog procesa proizvodnje.

Zakonski propisi i zahtevi za kontrolu kvaliteta biljnih lekova razlikuju se od zemlje do zemlje. Razlozi su različiti, vrlo često prisutan je kulturološki aspekt. Efikasnost i bezbednost je ispitana kod malog broja biljnih lekova. SZO je objavio preporuke u cilju definisanja osnovnih kriterijuma za procenu efikasnosti i bezbednosti biljnih lekova kao pomoć nacionalnim regulatornim telima i proizvođačima biljnih lekova (Niazi, 2007).

I za biljne, kao i za konvencionalne, lekove mora postojati i sprovoditi se sistem obezbeđenja kvaliteta a on kod ovih lekova zavisi od sledećeg (Pulok, 2002):

- Ujednačene i stalne nabavke sirovina,
- Standardizacije varijabilnosti dejstva leka,
- Optimizacije procesa proizvodnje
- Standardizacije ekstrakata
- Obezbeđenje kvaliteta gotovih proizvoda
- Stabilnosti i uslova čuvanja

Postavljanje specifikacija za biljne lekovite preparate, biljne droge i gotove proizvode je sastavni deo kontrole koji uključuje kontrolu sirovog materijala i ekscipijenasa, unutarprocesna ispitivanja, proces validacije, ispitivanje stabilnosti i konzistencije serija. Sve ovo zajedno obezbeđuje da će se postići adekvatan kvalitet.

Specifikacija se definiše kao spisak ispitivanja, analitičkih i bioloških postupaka, kao i odgovarajućih kriterijuma prihvatljivosti izraženih kao granične vrednosti, opseg prihvatljivih vrednosti ili drugih kriterijuma u zavisnosti od opisane metode. Na osnovu specifikacija, uspostavlja se skup kriterijuma koje mora da zadovolji ispitivana biljna droga, biljni preparat ili biljni lek da bi se smatrao prihvatljivim za nameravanu upotrebu. „U skladu sa specifikacijom“ znači

da su ispitivanjem biljne droge, preparata ili biljnog leka primenom navedenih analitičkih metoda dobijeni rezultati koji su u skladu sa graničnim vrednostima i/ili opsegom prihvatljivosti navedenim u postavljenoj specifikaciji. Specifikacije predstavljaju obavezujuće standarde kvaliteta koji su postavljeni uz saglasnost proizvođača i odgovarajućih regulatornih tela. (EMA, 2006)

Kontrola gotovih proizvoda treba da bude u skladu sa ICH smernicama za specifikacije i kontrolna ispitivanja završnih proizvoda i analitičke metode treba da se validiraju prema ICH smernicama (CMPM/ICH/281/95) i VICH smernicama (CVMP/VICH/591/98).

Prema propisima EMAe, ispitivanja i kriterijumi prihvatljivosti koji se smatraju opšte prihvatljivim za sve biljne lekovite proizvode obuhvataju sledeće: *opis* (podrazumeva kvalitativan opis doziranog oblika); *identifikacioni testovi*; *ispitivanja* (određivanje sadržaja principa odgovornih za terapijsko dejstvo sa svim detaljima analitičke metode. Ako ti principi nisu poznati za određivanje se koriste analitički markeri ili druge opravdane metode); *nečistoće*; *mikrobiološka ispitivanja*.

Pored opštih ispitivanja, postoje i specifična ispitivanja / kriterijumi koja mogu biti od značaja za određene biljne lekove, odnosno lekovite oblike biljnih lekova i ova ispitivanja se rade samo onda kada je to od značaja za kvalitet biljnog leka.

Kod Tableta (obloženih i neobloženih) i čvrstih kapsula (a neki od ovih ispitivanja mogu odgovarati i za meke kapsule i granule) specifična ispitivanja obuhvataju:

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz lekovitog oblika i raspadljivost (Američka farmakopeja (USP 28) navodi zahteve za in vitro ispitivanje brzine rastvaranja aktivnih sastojaka iz čvrstih biljnih lekovitih preparata - Dissolution test for solid botanical dosage forms, a zahtevi za raspadljivost neobloženih tableta i kapsula dati su u Ph Yug V).

Tvrdoća/friabilnost

Ujednačenost doziranih jedinica

Sadržaj vode

Mikrobiološka ispitivanja i ograničenja

Kod tečnih preparata za peroralnu primenu specifična ispitivanja obuhvataju:

Ujednačenost doziranih jedinica

pH vrednost

Mikrobiološka ispitivanja

Sadržaj konzervansa

Sadržaj antioksidansa

Prisustvo ekstraktivnih materija

Sadržaj alkohola

Brzina rastvaranja lekovite supstance iz lekovitog oblika
 Raspodela veličine čestica (vrši se kod suspenzija za oralnu primenu)
 Određivanje redisperzibilnosti (kod suspenzija za oralnu primenu kod kojih se tokom stajanja stvara talog)
 Reološka svojstva (viskozitet)
 Specifična težina
 Vreme potrebno za rekonstituciju (ovo je značajno kod praškastih proizvoda koji zahtevaju rekonstituciju)
 Sadržaj vode
Biljni lekovi koji sadrže isključivo biljne droge (na primer biljni čajevi)
 Gubitak sušenjem (kriterijumi u zavisnosti od dela biljke koji se koriste)
 Identifikacija (identifikacioni testovi pomoću hromatografskih, mikroskopskih i makroskopskih analiza)
 Čistoća
 Ujednačenost mase i prosečna masa kesica (kod čajeva)
 Ispitivanja (određivanje sadržaja principa odgovornih za terapijski efekata sa detaljno opisanom analitičkom procedurom, ako su oni nepoznati onda određivanje aktivnog ili analitičkog markera)
 Veličina čestica
 Mikrobiološki kvalitet
 Zbog složenosti biljnih proizvoda postoje ispitivanja koja se koriste u studiji stabilnosti ili parametara koji određuju stabilnost. Proizvođač treba da ponudi serije testova koje su specifične za dati proizvod i rezultate koji će obezbediti da će promene u kvalitetu proizvoda u toku njegovog roka trajanja biti detektovane. Sva ispitivanja stavlja u specifikacije prema kojima se dalje vrši kontrola tog proizvoda (Niazi, 2007)
 Metode za kontrolu kvaliteta biljnih lekova uključuju makroskopsku i mikroskopsku karakterizaciju, kao i **analitička ispitivanja** za koja se koriste instrumentalne metode među kojima su u kontroli biljnih lekova najzastupljenije: tankoslojna hromatografija (TLC), tečna hromatografija (HPLC), gasna hromatografija (GC), gasno-masena (GC-MS), tečno-masena (LC-MS) i bliska infracrvena (NIR) spektrofotometrija.
 Izbor analitičkih metoda zavisi od više faktora. Metoda izbora treba da bude visoko specifična, selektivna, brza i jednostavna za primenu. Sve ovo bitno utiče na izbor analitičke metode.
 U izboru metode važna je mogućnost procene razlike između sličnih uzoraka kao i to da li se može analizirati više uzoraka istovremeno. Problemi u izboru metode mogu nastati i zbog postojanja položajnih i geometrijskih izomera komponenti koje ulaze u sastav biljnog materijala. Treba imati u vidu vrstu jedinjenja koja se ispituju (da li se ispituju isparljiva, neisparljiva, polarna,

nepolarna jedinjenja, itd). Takođe, od velike važnosti za dobijanje dobrog hromatograma je i metoda ekstrakcije i priprema uzorka.

ZAKLJUČAK

U svemu prethodno rečenom u pogledu biljnih lekova / tradicionalnih biljnih lekova, zahteva za njihovu kontrolu i smernica Dobre proizvođačke prakse ogleda se široko prepoznata međunarodna briga i interesovanje.

U poslednje vreme se velika pažnja poklanja konceptu racionalne fitoterapije. Sa tim se povećavaju i pooštavaju zahtevi za proizvodnju i kontrolu kvaliteta biljnih lekova.

Da bi se dobili kvalitetni biljni lekovi potrebno je rešiti problem postojanja različitih regulativa, vezanih za ove preparate u našoj zemlji, Evropi i SAD – u. Takođe, potrebno je usaglasiti i različite međunarodne preporuke za identifikaciju i prepoznavanje marker supstanci u biljnim lekovitim preparatima i izvršiti harmonizaciju kvaliteta biljnih lekovitih preparata različitih proizvođača. U nekim zemljama Evropske Unije zvanična, profesionalna primena biljnih droga i fitopreparata, uklopljena je u oficijelnu medicinu i sistem primarne zdravstvene zaštite.

Potrebno je u našoj zemlji uvesti i sprovesti Dobru proizvođačku praksu. Obučiti osoblje, tehnološki unaprediti naše proizvodne pogone i laboratorije. Kvalitetnom i kontinuiranom edukacijom zaposlenih pratiti nove trendove i nova naučna saznanja. Jasno je, ipak, da se obezbeđenje kvaliteta biljnih lekovitih preparata mora raditi sistemski, na globalnom nivou.

Proučavanje biljnih lekova i biljnih preparata još uvek je u fazi razvoja i potrebne su dodatne naučno istraživačke studije kako bi se došlo do jasnijih, definisanih i ujednačenijih kriterijuma.

LITERATURA

1. Choi D. W, Kim J. H, Cho S. Y, Kim D. H, Chang S. Y, Regulation and quality control of herbal drugs in Korea. *Toxicology*, 581 – 586, 2002.
2. EMEA/CPMP Guideline on specifications: Test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, (EMEA/CVMP/815/00 Rev 1) , 2006.
3. EMEA/ HMPC Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP) for Starting Materials of Herbal Origin (EMEA/HMPC/246816/2005), 2006.
4. EMEA/CPMP Note for guidance on quality of herbal medicinal products, (CPMP/QWP/2819/00), 2006.

5. Liang Y. Z, Xie P, Chan K, Quality control of herbal medicines. *J. Chromatogr. B* 812, 53 – 70, 2004.
6. Kovačević N, Biljne droge i status biljnih lekova u Jugoslaviji, *Arh farm* 53, (1-2) 83-98, 2003.
7. Kovačević N, Osnovi farmakognozije, Srpska školska knjiga, Beograd, 2002
8. Niazi K.S. Characterization of Phytomedicines in Handbook of Preformulation. Chemical, Biological and Botanical Drugs, Informa Healthcare, 2007.
9. Pulok K. M, Problems and prospects for good manufacturing practice for herbal drugs in Indian systems of medicine. *Drug Inform. Journal*, 635 – 644, 2002.
10. Službeni glasnik RS, Pravilnik o uslovima u pogledu zdravstvene ispravnosti dijetetskih namirnica i dijetetskih suplemenata koji se mogu stavljati u promet, br. 45/2010.
11. Službeni glasnik RS, Smernice Dobre proizvođačke prakse, br.28/2008
12. Službeni glasnik RS, Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, br. 30/2010
13. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants, 2003.
14. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines, 2007.
15. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP): main principles for pharmaceutical products, 2007.

HERBAL REMEDIES - QUALITY CONTROL REQUIREMENTS AND GOOD MANUFACTURING PRACTICE

Milica Mihailović

Institute for Medicinal Plant Research „Dr Josif Pančić“, Tadeuša Koščuška 1,
11000 Belgrade, Republic of Serbia

SUMMARY

The use of medicinal plants is significant, especially in developing countries where traditional medicine is an integral part of the formal health care system, while in the developed countries in Europe and all over the World, developed the concept of a rational phytotherapy. Although herbal medicines are in use for centuries, standards and requirements of their control, from year to year are becoming stricter and on higher level. It is important to understand the issues of control and production of this type of drugs, ranging from specific raw materials to finished products. In this paper we report how have introduced regulations to control production of herbal medicines in order to induce improvement and development. It is important to note that the same approach to production and quality control should be applied to herbal medicines and traditional herbal remedies. The aim of this text is to emphasize the importance of herbal medicines in the world and in our country since they still represent an inexhaustible source of new scientific knowledge. Their importance for pharmacological research and drug development not only for the active herbal ingredients which are used as they are for therapeutic purposes, but also because they represent a starting material for the synthesis of drugs or as models for the production of new, pharmacologically active substances.

Keywords: herbal medicines, traditional medicine, requirements for control herbal medicines, production of herbal medicines.